

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-186822

(43)Date of publication of application : 26.07.1989

(51)Int.Cl. A61K 37/22

(21)Application number : 63-011625 (71)Applicant : NISSHIN OIL MILLS LTD:THE
GREEN CROSS CORP:THE(22)Date of filing : 20.01.1988 (72)Inventor : HIRAMATSU YOSHIBUMI

(54) NUTRIENT INFUSION**(57)Abstract:**

PURPOSE: To obtain a nutrient infusion which is superior energy substrate to conventional ones, and efficiently acts as a source of essential fatty acids by using triglycerides bonding to linoleic acid in the 2-position and to medium-size fatty acids in the 1- and 3-positions.

CONSTITUTION: The subject infusion contains a lipid emulsion of triglyceride which bears the linoleic acid residue in the 2-position and 8W10C fatty acid, preferably capric and caprylic acids, as the major component. The infusion may be combined with known components in conventional infusions such as sugars, amino acids, or electrolytes. The triglyceride is preferably synthesized by ester interchange reaction between synthesized trilinoyl glycerides or safflower oil rich in linoleic acid and 8W20C medium-size chain fatty acids or their esters using a lipase which has 1,3-specificity.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-186822

⑬ Int. Cl.⁴
A 61 K 37/22

識別記号 庁内整理番号
8615-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)7月26日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全7頁)

⑮ 発明の名称 栄養輸液

⑯ 特 願 昭63-11625

⑰ 出 願 昭63(1988)1月20日

特許法第30条第1項適用 昭和63年1月1日、日本静脈・経腸栄養研究会が発行の「日本静脈・経腸栄養研究会誌第3巻」に発表

⑱ 発 明 者 平 松 義 文 大阪府守口市文園町1 関西医科大学医学部内
⑲ 出 願 人 日清製油株式会社 東京都中央区新川1丁目23番1号
⑳ 出 願 人 株式会社ミドリ十字 大阪府大阪市東区今橋1丁目15番地の1
㉑ 代 理 人 弁理士 高 島 一

明 細 書

1. 発明の名称

栄養輸液

2. 特許請求の範囲

(i) トリグリセリドの2位に結合する脂肪酸がリノール酸であり、1、3位に結合する脂肪酸がC₁₈～C₂₂であるトリグリセリド化合物を含有することを特徴とする脂肪乳剤を主成分とする栄養輸液。
(ii) さらに、糖、アミノ酸または電解質を配合してなる請求項(i)記載の栄養輸液。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は栄養輸液、特に病態時の静注用栄養輸液に関する。

(従来の技術)

天然油脂には、大豆油、ナタネ油、サフラワー油などに代表される植物油系油脂と、牛脂、魚油のような動物系油脂とがあり、前者は必須脂肪酸であるリノール酸を多く含み、後者は短鎖及びC₁₈以上の高度不飽和脂肪酸(エイコサペンタエン酸

(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)など)

を含むなどの特徴をもっている。特にリノール酸が血清コレステロールの低下作用を持つこと、EPA、DHAが血小板凝集抑制作用や血清コレステロール低下作用を有し、脳血栓の予防効果を持つことなどから、これらの長鎖高度不飽和脂肪酸の摂取が健康の維持に重要であることが叫ばれている。そのため、サフラワー油や魚油精製品が各種食品に使用されるケースがふえているが、これらの脂肪酸を多く含む油脂の代謝性は良好とは言えない。特に、病人や老人のように代謝機能が衰えた人々にとってはこの代謝性の不良は大きな問題である。

ところで脂肪乳剤輸液は、一般に高カロリーを短時間に投与できるとともに体蛋白質の分解を抑制し、窒素バランスを改善する目的で使用されている。しかしながら、従来同輸液の原料として使用されてきた油脂は大豆油やサフラワー油などであり、これらは上記のように代謝速度が遅いため、1日あたりの輸液による全投与カロリーの10%

程度しか脂肪乳剤輸液を使用することはできなかった。

また、脂肪乳剤の使用は肝脂肪の蓄積という副作用が伴うことが多い。従って、肝障害を持つ患者に対する脂肪乳剤の投与は、これまで無理であると考えられていた。

一方、このような長鎖脂肪酸トリグリセリド(LCT)に対して、炭素数が8~12という短い脂肪酸のみで構成された油脂、すなわち中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)が血中への吸収も非常に早く、代謝もされ易いことが知られており、運動食の脂質源などとして利用されている。しかし、MCTは血管壁障害、肝脂肪蓄積、多量摂取時の血中ケトン体濃度の上昇などの副作用を伴うことも多かった。

このようにエネルギー源としてMCTを多用することは困難な問題を生じるため、MCTとLCTを併用することが勧められていた。

併用法の代表としては、単にMCTとLCTを適度な配合比で混合し、これを脂肪乳剤輸液の原

次にRSLは、MCT脂肪乳剤の大きな欠点である「大量投与時のケトーシス症状」を軽減する効果が期待されている。しかし、RSLそのものは、トリグリセリドのグリセロールと脂肪酸がランダムにエステル結合しているため、製品ロットごとに常に同一構造の油脂が得られるとは限らないという問題がある。このことは生体内での代謝機構に対して必ずしも好ましいこととはいえない。

同様の事実は経腸栄養剤の油脂についても認められる。

即ち、術前、術後の患者等のように急速にエネルギー源を与える必要がある場合に、高カロリーの経腸栄養剤が用いられており、カロリー源として油脂を利用することが望ましい。しかしながら、LCTは吸収が悪く、また、一般にエネルギー変換効率が高いとされているMCTは、大量投与を行うとその急速な吸収および代謝に伴う下痢の発生や必須脂肪酸の欠乏を生じるという欠点がある。

そこで、前述のようにMCTとLCTを混合したものが使用されるケースもあり、この場合には

料油脂として利用した商品が国内外で実用化されている。

また、最近、Blackburnら(Metabolism, Vol 33, 910 1984参照)は、同一分子内に中鎖脂肪酸と長鎖高度不飽和脂肪酸がランダムに存在する新しいタイプの合成油脂(RSL)を開発し、やはり脂肪乳剤輸液用油脂として用いた場合に、単なるMCTまたはLCTの投与の場合にくらべて、中間的な代謝速度を示し、脂肪乳剤輸液用油脂として優れていることを示した。

しかしながら、これらの油脂にも次のような欠点が認められる。

即ち、まず、MCT/LCT混合油脂は、MCT単独の場合にみられる前記の問題点は多少軽減され、全投与カロリーの10%程度を脂肪乳剤で置換する場合には、MCTのみの場合よりも血管壁障害、ケトーシスの改善、窒素バランスの改善において優れた治療効果を示した。しかしながら、これも投与量を10%以上に高めるとMCTの副作用が見られるようになる。

比較的代謝性の良いことが知られているが、大量投与時にはやはり下痢、ケトーシスなどの症状がみられる。

(発明が解決しようとする課題)

本発明の目的は、従来の栄養輸液、特に静注用栄養輸液に見られる欠点や不十分な効果を改良し、病態時において代謝性の極めて優れた栄養輸液、特に静注用栄養輸液を提供することにある。

(課題を解決するための手段)

上記目的は本発明、即ちトリグリセリドの2位に結合する脂肪酸がリノール酸であり、1, 3位に結合する脂肪酸がC₈~C₁₂であるトリグリセリド化合物を含有することを特徴とする脂肪乳剤を主成分とする栄養輸液によって解決される。

本発明の栄養輸液の主体は、トリグリセリドの2位に結合する脂肪酸がリノール酸であり、1, 3位に結合する脂肪酸がC₈~C₁₂の中鎖脂肪酸であるグリセリド化合物を含有する脂肪乳剤である。

上記のトリグリセリド化合物の1位および3位

に結合する脂肪酸としては、C₈～C₁₈であれば、不飽和結合数は特に制限されるものではなく、目的とする油脂の性状、生理効果などにより、各種のものを用いることができる。特にカプリル酸、カプリン酸が好ましい。

本発明の油脂を製造するためには、1、3位と2位との位置特異性を必要とする関係から、1、3位特異性を有するリパーゼによるエステル交換法を用いることが好ましい。即ち、本発明で用いられるトリグリセリド化合物は、例えば合成したトリリノール酸グリセリドや、リノール酸含量の高いサフラワー油などと、C₈～C₁₈の中鎖脂肪酸またはそのエステルとを、1、3位特異性を有するリパーゼを使用してエステル交換を行うことによって製造される。

本エステル交換においては、通常サフラワー油など1モルに対してC₈～C₁₈の中鎖脂肪酸またはそのエステルを5～8モルを加える。エステル交換終了後、遊離した脂肪酸、脂肪酸エステル、グリセリン、目的物以外のトリグリセリドなどを

アルカリ洗浄、水蒸気蒸留、高分子膜処理、イオン交換樹脂処理、カラムクロマトグラフィーなどの方法で除去することにより、目的とするトリグリセリド化合物が得られる。

1、3位特異性を有するリパーゼとしては、LIPOLYZYME(ノボ社製)、トリパーゼ(田辺製薬製)、リパーゼ(生化学工業製)、リパーゼD、リパーゼF-AP、リパーゼM-AP、リパーゼAP、リパーゼR(以上天野製薬製)などの市販品を用いることができる。

なお、本発明の油脂は上記のようにリパーゼを用いず、自体既知の合成法によって得ることもできる。

本発明の脂肪乳剤は、上記のトリグリセリド化合物、乳化剤および水からなる。

乳化剤としては、リン脂質(卵黄リン脂質、大豆リン脂質など)、非イオン系界面活性剤などが挙げられ、医療用に精製されたものであればよい。

水は静注用に適したもの(例えば、注射用蒸留水、注射用精製水など)であればよい。

本発明における脂肪乳剤の製造法については特にこれを限定するものではなく、脂肪乳剤は自体既知の方法にて製造することが出来る。例えば、トリグリセリド化合物5～20部(重量、以下同様)に対し、0.5～2.0部の乳化剤を添加し、これを1～5部のグリセリンと80～85部の蒸留水の混液とともに乳化する。脂肪乳剤中に占めるトリグリセリド化合物含量は、通常5～20% (重量、以下同様)程度になるように調整される。

乳化に際しては、第1次乳化を簡単なホモミキサーで行い、微細乳化を高圧ホモジナイザーで行うことが好ましい。高圧ホモジナイザーを使用する際には圧力100～250 kg/cm²で数回の乳化を行い、最終的に乳化粒子径が0.2μ前後になるように調整される。

また、本発明に関して脂肪乳剤には他の公知の添加剤(動植物油脂、安定化剤など)を添加してもよい。

本発明の栄養輸液は、上記の脂肪乳剤をそのまま用いることができる。

また、上記の脂肪乳剤に公知の栄養輸液成分である糖、アミノ酸、電解質などを配合してもよい。

糖、アミノ酸、電解質としては、通常の栄養輸液用に用いられるものを使用すれば十分である。

本発明の栄養輸液は、耐糖能異常を呈する病態時における栄養カロリー補給用として用いられる。このような耐糖能異常の病態としては、例えば

肝機能障害

外科的疾患(火傷、熱傷、外傷を含む)

術後の回復時

敗血症

外科的侵襲

細胞レベルでカルニチンの低下を示す状態

長鎖脂肪酸の酸化過程に負担がかかる病態

糖尿病、肝硬変

その他の脂肪に対するトレランスが低下する状態

その他の代謝機能悪化時

などが挙げられる。

本発明の栄養輸液は患者の病態等に応じて1日

当たり10%w/v、脂肪乳剤として100～1000 ml(油脂として10～100g、カロリーとして50～500cal)程度を、通常静脈内投与(ワンショット静注、点滴静注など)により投与される。

(効果)

本発明の栄養輸液は、従来の栄養輸液に比較して、より優れたエネルギー源であり、また必須脂肪酸の供給源としてもより効率的に作用する。

本栄養輸液は、病態時においてさらに顕著な効果(有効性、安全性)を発揮する。

従って、本栄養輸液は病態時における栄養カロリー補給用の輸液、特に静注用栄養輸液として極めて有用である。

(実施例)

以下に実施例を示して本発明をより具体的に説明するが本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

実施例1(合成油脂の調製)

①10L10の調製

の油脂が含まれており、これらと10L10を次のような操作で分離する。即ち、まずエタノールやアセトンのような極性溶媒とヘキサンなどの非極性溶媒に対する溶解性の差を利用して10L10、10L1などをししし、101010などと分別する。次に主として10L10と10L1の混合物をエクソール・アセトン混合溶剤を用いたODSカラムクロマトグラフィーにかけ、純度90%以上の10L10を得た。

その脂肪酸組成(モル%)は、カプリン酸63.6%、リノール酸28.0%であった。

②8L8の調製

①のカプリン酸の代わりに、ヤシ油より調製したカプリル酸(C₈脂肪酸)を用いる以外は全て①に準じて行い、目的とする1、3位がカプリル酸、2位がリノール酸のトリグリセリド(8L8、純度90%以上)を得た。

その脂肪酸組成(モル%)は、カプリル酸62.7%、リノール酸32.0%であった。

実施例2(脂肪乳剤の調製)

サフラワー油脂脂肪酸を原料として尿素付加法で99%純度にまで高めたリノール酸を使い、常法によりトリリノール酸グリセリドを合成した。この合成グリセリド1モルに対し、6モルのC₁₀脂肪酸(カプリン酸、ヤシ油より調製)を添加し、30℃にまで加熱する。次にこの混合物に以下のような2種のエステル交換反応を行わしめる。

1. 3位特異性リパーゼ(NOVO社製LIPOLYZE)を上記混合物100部に対して10部添加する。反応は弱い攪拌条件下で60℃、5時間行った。

反応終了後、酵素類を濾過で除き、常法によりアルカリ水洗して遊離脂肪酸を除去した。

このようにして得られるエステル交換油脂には、目的とする1、3位がカプリン酸、2位がリノール酸のトリグリセリド(10L10)以外に10L1(1位がカプリン酸、2位および3位がリノール酸のトリグリセリド)、L1L1(1、2、3位がリノール酸のトリグリセリド)、101010(1、2、3位がカプリン酸のトリグリセリド)など数多く

実施例1①、②でそれぞれ調製した①10L10、②8L8および③MCT(構成脂肪酸組成(モル%)がカプリル酸68.1%、カプリン酸25.7%である中鎖脂肪酸トリグリセリド)、④大豆油(LCT)、⑤MCT/LCT-2:1重量混合油の5種類の油脂にを使用して、常法により10%油分の脂肪乳剤輸液を調製した。輸液の原料配合は表1の通りである。

表1 脂肪乳剤輸液の組成

| 原 料 | 脂肪乳剤輸液500 ml中 |
|----------|---------------|
| 油脂(①～⑤) | 50.0 g |
| 卵黄レシチン | 6.0 g |
| 注射用グリセリン | 12.5 g |

上表に記載の組成物をホモミキサーで軽く乳化した後、高圧ホモジナイザー(200～250 kg/cm²)で乳化粒子径が0.2μ程度になるように均質化して、脂肪乳剤輸液(pHは6.3)を得た。

実施例3 (TPNの調製)

表2のような混合比のTPN (Total Parenteral Nutrition) 溶液を作成した。

表2

| | |
|-----------------------------|--------|
| パレメンタールB (電解質輸液、森下製薬商品名) | 10ml |
| 50%グルコース | 2.75ml |
| 脂肪乳剤 (①~③) | 1.82ml |
| モリブロンF (アミノ酸輸液、味の素商品名) | 10ml |
| 10%NaCl | 0.3ml |
| 1M KCl | 0.4ml |

実験例1 (毒性)

ウイスター系雄性ラット200~250gを用いて、本発明のトリグリセリド化合物(CDT)、即ち8L8および10L10の10%w/v乳剤を静脈内投与した場合の毒性を検討したところ、両乳剤とも2.73g/kg体重/日投与によって肺梗塞などを起こしたものはなく、組織学的検査でも何

ら障害は認められなかった。

実験例2

①血中消失速度

体重250g前後のウイスター系雄性ラットを用い、CDT乳剤 (即ち、8L8および10L10) の血中からの消失速度を検討した。比較対象としては市販の脂肪乳剤 (Intralipos[®], LCT) と10%MCT乳剤を用い、各トリグリセリドの血中よりの消失速度を検索した。投与量は各々0.2fat/kg BWとして、尾静脈より1ml/minの一定速度で注入した。投与終了直後より5分、10分、20分、30分、45分および60分に頸静脈より0.2mlずつの採血を行い、血中トリグリセリド濃度を測定した。

血中半減期を3表に示す。

(以下余白)

3表

| | 血中半減期 (分) |
|-------|------------|
| LCT | 11.1 ± 3.2 |
| MCT | 5.5 ± 1.6 |
| 10L10 | 23.2 ± 8.5 |
| 8L8 | 7.9 ± 1.8 |

②代謝動態

各脂肪乳剤の0.1g fat/kg BWを尾静脈より投与し、投与終了後1分、5分、15分および30分にて血中アセト酢酸、 β -ヒドロキシ酢酸、NEFA、ビルビン酸、乳酸、血糖の経時的変化を検討した。

その結果は次の通りである。即ち、各種脂肪乳剤投与後の血中ケトン体の推移を検討したところ、アセト酢酸および β -ヒドロキシ酢酸ともにCDT-脂肪乳剤はMCTとLCTの中間的な濃度で推移し、血中半減期と比較的よく相関した。

各種脂肪乳剤投与後の血清中遊離脂肪酸 (NEFA) の濃度も血中半減期とはほぼパラレルであり、8-L-8脂肪乳剤はMCT脂肪乳剤に近く、10-L-10脂肪乳剤はLCT脂肪乳剤のそれに近いものであった。ビルビン酸、乳酸、血糖の投与後の変化は4群間 (LCT, MCT, 8L8, 10L10) で特に差異は認められなかった。

実験例3

SD系雄性ラット7週令を対象として24時間絶食後ネブタール麻酔下に中心静脈カテーテルを挿入し、術後24時間105kcal/kg/day次の24時間175kcal/kg/dayの糖、電解質輸液を施行し、さらに350kcal/kg/day、Non-P Cal/N:160のfull strengthで5日間の持続点滴を、ブドウ糖+アミノ酸 (FREE)、脂肪乳剤の熱投与量をNon-P Calの10%及び30%としたTPN-I (10%)、TPN-II (30%)をそれぞれ実験例3に準じて作成した。各種脂肪乳剤LCT, MCT, MIX, CDT (8L8はTPN-IIのみ) はone pack方式で投与しTPN終了後6時間で脱血屠殺した。血漿中総

脂質、トリグリセリド、コレステロール、リン脂質、さらにTPN-II群では血中ケトン体量を加えて測定した。その結果は次の通りである。即ち、FREE、TPN-Iにおける各脂質の有意差は認められなかったが、TPN-IIにおいては脂肪乳剤投与量に伴って血漿中脂質は増加し、MCTで総脂質、リン脂質、総コレステロールの増加傾向を示し、血漿中トリグリセリドはCDT 10L10において高かった。

次に、Bligh-Dyer法にて肝臓より脂肪を抽出し、Bond Blotにてリン脂質画分を得たのち、ガスクロマトグラム(capillary column)で脂肪酸分析を行った。

また病理組織学的検討はperiodate-lysine-paraformaldehydeにて固定しパラフィン包埋後H. E.及びSudan染色を行った。

その結果は次の通りである。即ち、体重、累積要素平衡は各TPN群において増加を認めたが、各群で有意差は認められなかった。各種TPNにおける血漿中脂質含量は、脂肪乳剤の投与量に相関して増加を示した。

各種TPNにおける肝臓中の脂質含量はFREE、MCTに比べMIX、10L10、8L8、LCTで少ない傾向にあり、肝臓組織所見もこれらそうづけるものであった。

肝臓組織のリン脂質画分の構成脂肪酸は、4表に示される。(TPN(FREE-II))。

(以下余白)

4表

| Fatty Acid | FREE | MCT | MIX | LCT | 8-L-8 | 10-L-10 |
|---------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 16:0 | 20.3±0.6 | 20.1±0.7 | 20.4±0.5 | 18.2±0.3 | 23.9±1.0 | 22.0±0.5 |
| 16:1 | 2.2±0.1 | 1.7±0.2 | 0.7±0.1 | 0.3±0.03 | 0.3±0.1 | — |
| 18:0 | 25.5±1.2 | 25.7±0.6 | 24.8±0.5 | 26.7±0.8 | 23.5±0.6 | 24.3±0.8 |
| 18:1 (ω9) | 9.8±0.3 | 7.5±0.5 | 4.3±0.2 | 3.4±0.1 | 3.4±0.3 | 3.2±0.0 |
| 18:1 (ω7) | 3.6±0.1 | 2.7±0.1 | 2.3±0.2 | 1.52±0.1 | 1.0±0.1 | 1.1±0.0 |
| 18:2 | 3.5±0.2 | 5.2±0.4 | 10.8±0.4 | 11.0±0.1 | 15.7±0.5 | 14.6±1.4 |
| 20:3 (ω9) | 5.4±0.2 | 1.3±0.1 | 0.4±0.0 | 0.4±0.0 | 0.3±0.04 | 0.5±0.1 |
| 18:3 (ω6)+20:3 (ω6) | 1.8±0.2 | 1.5±0.1 | 1.7±0.3 | 0.8±0.1 | 1.4±0.2 | 1.1±0.0 |
| 20:4 | 15.5±1.0 | 17.6±0.6 | 22.7±0.4 | 26.4±0.3 | 20.8±0.4 | 22.6±0.8 |
| 22:5 | 0.4±0.1 | 0.5±0.1 | 0.6±0.1 | 0.3±0.0 | — | — |
| 22:6 | 7.8±0.5 | 13.6±0.3 | 9.2±0.3 | 8.9±0.3 | 8.0±0.5 | 8.6±0.2 |

肝臓中のリン脂質画分におけるT/T ratioはTPN-Iにおいては、MIX、MCT、FREEに比べて10L10、LCTは低い値を示した(5表)。またCDT群の肝臓中リン脂質画分を見ると、リノール酸が有意に増加していたことにより、CDTのβ位のリノール酸がリン脂質画分へ、より効率的に取り込まれることが明らかにされた。血中ケトン体量はMCT、8L8、10L10、MIX、LCT、FREEの順となったがMIX、CDT間で有意差はみとめられなかった。

以上の結果より、CDTは従来の脂肪乳剤と比較して、より優れたエネルギー基質と考えられ、また必須脂肪酸の供給源としてもより効率的に作用するものである。

(以下余白)

5 表

| | T/T ratio | |
|-------|-----------|----------|
| | TPN - I | TPN - II |
| FREE | 0.37 | |
| MCT | 0.16 | 0.07 |
| MIX | 0.08 | 0.03 |
| LCT | 0.03 | 0.01 |
| 10L10 | 0.01 | 0.02 |
| 8L8 | — | 0.01 |